ÉCOLE NATIONALE VETÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1950 N° 49

ESSAI DU DIÉTHYLSTILBŒSTROL

DANS LES

RÉTENTIONS PLACENTAIRES CHEZ LA VACHE

THÈSE

pour le doctorat vétérinaire

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1950
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Jean-Albert NICOLAS

Né le 27 Octobre 1925, à Magnac-Bourg (Haute-Vienne)

JURY { Président : M. GUILHEM, *Professeur à la Faculté de Médecine.*
Assesseurs { M. BERTHELON, *Professeur à l'École Vétérinaire.*
M. BRIZARD, *Professeur à l'École Vétérinaire.*

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Palais
TOULOUSE
—
1950

Essai du Diéthylstilbœstrol

dans les

Rétentions Placentaires chez la vache

ÉCOLE NATIONALE VETÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1950 N° 49

ESSAI DU DIÉTHYLSTILBŒSTROL

DANS LES

RÉTENTIONS PLACENTAIRES CHEZ LA VACHE

THÈSE

pour le doctorat vétérinaire

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1950
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

Jean-Albert NICOLAS

Né le 27 Octobre 1925, à Magnac-Bourg (Haute-Vienne)

JURY { Président : M. GUILHEM, *Professeur à la Faculté de Médecine,*
Assesseurs { M. BERTHELON, *Professeur à l'École Vétérinaire*
M. BRIZARD, *Professeur à l'École Vétérinaire,*

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Palais
TOULOUSE

—

1950

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

	MM.
Directeur honoraire	MARTIN.
Professeur honoraire	LECLAINCHE.
Directeur	PONS.

PROFESSEURS

Chimie et Pharmacie	GODFRAIN.
Anatomie	FLORENTIN.
Physiologie	BRUNAUD.
Anatomie Pathologique, Inspection des viandes	LOMBARD.
Parasitologie	BRIZARD.
Médecine	DARRASPEN.
Chirurgie	LASSERRE.
Pathologie du Bétail	BERTHELON.
Maladies Microbiennes	SAURAT.
Zootechnie	PONS.

AGRÉGÉS

Anatomie	BENOIT.
Médecine	FLORIO.
Chirurgie	PUGET.
Zootechnie	LADRAT.

CHEFS DE TRAVAUX

Pathologie du Bétail	TOURNUT.
Maladies Microbiennes	LAUTIÉ.
Physiologie	LABOUCHE.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Pisciculture et maladies des Poissons	SECONDAT.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (Délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891, et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

Faible témoignage de ma très grande affection et de ma profonde reconnaissance.

A TOUS CEUX QU'IL M'A ETE DONNE D'AIMER

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILHEM

Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury de thèse.

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BERTHELON

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Qui nous a toujours témoigné une grande bienveillance.

Nous le prions de croire à notre très profond et respectueux attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BRIZARD

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Pour l'excellence de l'enseignement reçu.

Hommage respectueux et reconnaissant.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SAURAT

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Sentiments respectueux.

A MONSIEUR LE CHEF DE TRAVAUX TOURNUT

Chef de Travaux à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Qui nous a guidé dans l'élaboration de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.

A TOUS NOS MAITRES
DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE
DE TOULOUSE

A MONSIEUR LE DOCTEUR MEYNARD

Vétérinaire à Bordeaux.

Pour la très large part qu'il a prise à notre formation professionnelle.
Hommage reconnaissant.

A MONSIEUR LE DOCTEUR KIRMAIER

Vétérinaire à Saint-Germain-les-Belles (Haute-Vienne).

Témoignage de notre respectueuse amitié.

AVANT-PROPOS

Au cours des quinze dernières années, les travaux sur les œstrogènes de synthèse ont fait des progrès considérables.

Leur prix de revient très inférieur à celui de la folliculine leur a conquis très vite une large faveur en médecine vétérinaire, où prédomine toujours le point de vue économique.

Ils furent employés avec beaucoup de succès dans de nombreux troubles du tractus génital de la femelle, dans certains avortements provoqués, dans le traitement de la frigidité fonctionnelle des grandes femelles domestiques, la vache et la truie en particulier.

Or, il est un trouble du post-partum, la rétention placentaire chez la vache, qui, quotidiennement, intéresse le praticien. Cet incident revêt une importance considérable du point de vue économique en Europe et en Amérique.

KENNEDY rapporte un pourcentage de 8,3 % sur trois cent quatre vingt quinze accouchées. Malgré l'abondance des ouvrages consacrés à ce sujet et à ces modalités de traitement tout reste à faire encore dans ce domaine. On cherche toujours un médicament spécifique, et dans

l'attente de cette découverte le vétérinaire doit se résoudre à pratiquer la délivrance manuelle.

Mais chacun connaît les dangers de cette intervention, risques de métrite, métro-péritonite pour l'animal, risques d'infection (septicémie, furonculose) pour l'opérateur dont la main et le bras demeurent de longs moments dans un foyer particulièrement septique. C'était donc une idée séduisante que de vouloir remplacer la délivrance manuelle par quelques injections de stilbœstrol.

Dès 1941, l'école anglaise tenta la première cette expérimentation. Hélas ! les résultats s'affirmèrent rapidement contradictoires.

— Pour les uns (Chesney), « les résultats sont excellents et c'est là une nouvelle indication des œstrogènes de synthèse. La large proportion de succès obtenus par cette thérapeutique mérite qu'on la retienne et qu'on l'utilise fréquemment ».

— Pour les autres (Moore), « cette méthode n'a pas d'intérêt pratique, elle est pour ainsi dire inefficace, et le stilbœstrol ne doit pas être considéré comme un traitement actif de la rétention placentaire chez la vache ».

Ces opinions divergentes de deux auteurs modernes suffiraient à justifier ce travail. Ayant étudié le stilbœstrol et ses propriétés physiologiques, particulièrement son mécanisme d'action au niveau de l'utérus, nous avons tenté une synthèse des travaux publiés à l'étranger et des conclusions de leurs auteurs.

Enfin, nous fondant sur notre propre expérimentation, nous essaierons de porter un jugement éclectique sur l'utilisation du stilbœstrol.

LE STILBŒSTROL

HISTORIQUE ET COMPOSITION CHIMIQUE

BUTENAUDT, DOISY, GIRARD, étudiant la structure chimique des substances œstrogènes contenues dans les urines de femme et de juments gravides, remarquèrent que les propriétés œstrogènes semblaient liées à la présence dans ces corps du noyau phénantrène.

« Mais le fait d'avoir isolé de sources très diverses des hormones œstrogènes pures, mais de stucture légèrement différente, conduisit rapidement à se demander si l'activité œstrogène ne pouvait pas appartenir, comme l'activité sympathicomimétique, à un large groupe de corps chimiquement différents » (MARIAN).

COOK, DODDS, HEWETT, LAWSON et GREENWOOD, en 1934, émettent l'hypothèse que les œstrogènes naturels ont une structure stérolique; ils étudient alors des hydrocarbures apparentés au phénantrène, le 1-2 benzoprène, le 5-6 cyclopentane 1-2 benzentracène. Avec ces substances, ils obtiennent chez la souris castrée la kératinisation des cellules de l'épithélium vaginal (test d'ALLEN-DOISY).

Cependant, ces corps vont se révéler moins actifs que les œstrogènes d'origine urinaire. Ces auteurs étudient ensuite, du point de vue œstrogénique, un grand nombre de dérivés du phénantrène, et ils s'aperçoivent que le 1

acéto 1-2-3-4-5-6-7-8 octa-hydroanthracène, bien que n'ayant pas le squelette phénantrène, possède pourtant une petite activité œstrogène.

Poursuivant les recherches par une étude systématique de nombreux hydrocarbures cycliques et de leurs dérivés oxygénés, les mêmes auteurs se rendent compte alors que le test vaginal d'ALLEN-DOISY, peut être obtenu par lutilisation des hydrocarbures à molécule plus simple que celle du phénantrène, et notamment avec des hydrocarbures aromatiques n'ayant pas la structure stérolique.

De tous les corps préparés par synthèse et possédant un pouvoir plus ou moins œstrogène, les plus actifs semblaient être les dérivés du diphényle.

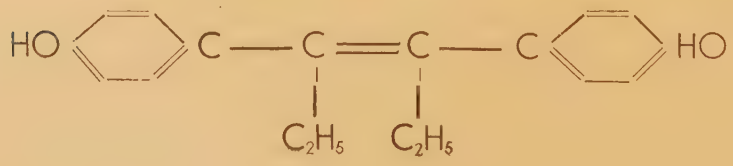
La diphényléthane C6 H5 — CH2 — CH2 — C6H5 provoque le rut chez la souris castrée.

Si on introduit une double liaison dans la chaîne intermédiaire, aux deux noyaux benzéniques, on obtient le stilbène C6 H5 — CH = CH — C6 H5.

Ces dérivés ont un pouvoir œstrogène plus grand que le diphényléthane.

En 1938, DODDS, GOLBERG et ROBINSON se rendent compte que le plus actif des dérivés renferme dans la chaîne hydrocarbonée deux radicaux éthyle.

C'est le diéthylstilbœstrol (couramment désigné par D ST) Trans p p′ dihydroxy $\alpha\,\alpha'$ diéthyl stilbœstrol :



PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES

A. Production du rut.

Le stilbœstrol produit les manifestations extérieures du rut; la femelle présente de l'excitation, de l'inquiétude, recherche le mâle; il se produit une sécrétion utéro-vaginale accompagnée d'écoulements vulvaires.

a) *Chez la femelle impubère.*

Doods, Lawson, Nobb, en 1938, provoquent le rut et la kératinisation de l'épithélium vaginal.

Baesich, Wyburn, montrent qu'il faut une dose de stilbœstrol quatre fois plus forte que celle d'œstradiol.

Gould, chez la génisse, montre qu'une seule injection intramusculaire détermine un œstrus point de départ d'une succession de cycles œxtraux au cours desquels la femelle peut être fécondée.

b) *Chez la femelle castrée.*

Philips, Frank, Fraps, voient apparaître le rut par injection de stilbœstrol.

c) *Chez la femelle en période d'anœstrus.*

Détermine un œstrus en tous points semblable à un œstrus spontané.

d) *Chez la femelle au cours de l'activité sexuelle.*

1941. Montgoméri, Biéri, Uray, Browlee par injection de stilbœstrol, notent l'apparition de l'œstrus, suivie de cycles normaux espacés de vingt et un jours.

1942. Browlee, Gould, Stuart, font les mêmes constatations chez toutes les femelles, le stilbœstrol déterminant une régression du corps jaune.

C'est la le pouvoir essentiel du stilbœstrol : provoquer l'œstrus.

1. *Chez la femelle en anœstrus.*

Le stilbœstrol provoque les modifications œstrales du vagin, de l'utérus, de la glande mammaire; son action est identique à celle de l'œstrone. En général, on n'a pas une « réponse directe de chaleur suivie d'ovulation ». Il faut faire une nouvelle injection au début de la période œstrale suivante.

II. *Chez les femelles au cours de leur cycle œstral.*

Avec des chaleurs plus ou moins nettes, les œstrogènes sont de puissants agents de l'ovulation.

B. Phénomènes de croissance au niveau du vagin, de l'utérus, de la mamelle.

Le stilbœstrol provoque la congestion vasculaire du tractus génital.

I. *Sur la mamelle.*

L'injection, ou même le fait de faire tomber goutte à goutte une solution de stilbœstrol sur le bout des mamel-

les du cobaye infantile mâle ou femelle provoque l'agrandissement des mamelons (test de NIPPLE).

L'effet est qualitativement égal à celui de l'œstrone, ce que montre la pigmentation typique de la grossesse (coloration foncée des mamelons pectoraux et de l'auréole).

II. *Sur le vagin.*

On note un œdème, une prolifération cellulaire accompagnée de kératinisation.

III. *Sur l'utérus.*

Premier processus :

a) Congestion intense de la muqueuse et de la musculeuse.

b) Vaso-dilatation vasculaire utérine avec augmentation de l'hydratation et œdème interstitiel, d'où production d'un mucus abondant. Il y a donc une substance vaso-dilatatrice libérée par l'utérus. Pour HOLDEN, ce serait une substance voisine de l'histamine, pour REYNOLDS de l'acétyl-choline.

Deuxième processus :

a) On note ensuite une forte croissance et multiplication cellulaire : l'épithélium bas et inactif devient haut et cylindrique. Les mitoses sont nombreuses. Ceci est facile à mettre en évidence, si par la colchicine on arrête les mitoses, on note un nombre considérable de cinèses. On ne connaît pas le mécanisme de cette prolifération, mais sans doute l'utérus, organe récepteur, fait subir des transformations chimiques au stilbœstrol comme le font

penser les expériences de PINCUS et ZAHL qui considèrent deux lapines, l'une cystectomisée, l'autre non. Si on leur injecte de l'œstrone, la seconde le rejette sous forme d'œstriol dans l'urine, alors que la première ne le transforme pas en une substance moins active.

En 1938, SMITH étudiant le phénomène chez la femme, pense que cette action serait due à la progestérone agissant par intermédiaire de l'utérus.

b) On remarque la présence de très nombreux leucocytes, capables d'attaquer, détruire et débarasser l'organisme des éléments microbiens.

c) Le stilbœstrol entraîne au niveau de l'endomètre une augmentation de glycogène.

d) Il produit l'involution utérine et la régression du corps jaune gestatif qui accélère le rythme des conceptions. Des statistiques faites par G.-H. MOORE et portant sur 43 vaches, révèlent que 98 % de ces femelles restèrent fécondes, tandis que sur 50 témoins, seuls 86 % le restèrent. Dans le premier cas il s'écoula en moyenne 86 jours jusqu'à la conception suivante, alors que pour les témoins, le délai fut de 145 jours.

Action sur la motilité utérine.

Le stilbœstrol renforce la contractilité rythmique de l'utérus chez l'animal normal. Il provoque des contractions de cet organe chez la femelle castrée ou impubère.

L'expérimentation a montré la grande amplitude de ces contractions qui se reproduisent à des intervalles de une à deux minutes, alors que toutes les vingt à trente secondes on peut noter de faibles contractions (expérience de STUART).

Certains ne croient pas à un effet utéro-moteur direct par les œstrogènes. Courrier a constaté en effet, que l'injection d'œstrogène fait augmenter le taux de l'acétylcholine dans l'utérus. La folliculine agirait ainsi sur la motilité utérine par l'intermédiaire de cette substance.

Enfin, le stilbœstrol sensibilise l'utérus à l'action du facteur ocytocique de l'hormone post-hypophysaire (Rowson, Springs, 1942).

Si on injecte un œstrogène à une femelle castrée, sa matrice répond à l'action de la pituilobine, par un grand accroissement de son tonus musculaire.

Pour Browlee, le mécanisme par lequel l'expulsion du pus dans les cas de pyométrite est obtenu par l'usage du stilbœstrol, s'explique par le fait que l'injection élève le taux d'œstrogène sanguin au niveau duquel le corps jaune régresse et où l'utérus devient sensible à l'action du principe ocytocique de la pituitaire postérieure.

C. Action sur le microbe.

Comme l'a fait remarquer G.-H. Faulkner, le stilbœstrol est avec l'héxœstrol, les deux seuls œstrogènes de synthèse, dont les actions bactéricide et bactériostatique aient été observées.

D. Effets antagonistes.

a) Le stilbœstrol inhibe l'action de la progestérone et empêche la nidation de l'œuf aussitôt après la fécondation.

b) Il diminue l'action gonado-stimulante de l'antéhypophyse. Gulberg a montré que la teneur en hormone

gonadotrope de l'urine de castration diminue si on injecte du stilbœstrol.

D'après Folley et Watson, le stilbœstrol à forte dose inhibe la sécrétion de la prolactine par l'anté-hypophyse, d'où abaissement de la sécrétion lactée. Le taux de folliculine s'abaissant au moment du part, la prolactine ante-hypophysaire peut aussi déclancher la sécrétion lactée.

c) Les œstrogènes de syntèse sont des antagonistes de l'hormone androgène. Si on injecte en même temps de la testostérone et du stilbœstrol à un chapon, la crête ne subit aucune croissance.

E. Toxicité.

En dépassant de beaucoup les doses normales, Kretner et Sickman, ont étudié la toxicité du stilbœstrol sur le rat et la souris.

Chez les mâles, on note un rapetissement des vésicules séminales, comme après la castration et les testicules se rident.

Chez les femelles, on constate des tranformations morbides de l'utérus.

La toxicité a été aussi étudiée sur de plus grands animaux. Grumbercht et Loser n'ont pas obtenu de lésions mortelles à la suite de doses élevées. Varangot a fortement contesté l'inocuité du stilbœstrol: pour lui les doses thérapeutiques même, peuvent être toxiques.

Les troubles gastro-intestinaux, la vagotonie seraient à l'origine de ces accidents.

Pour d'autres auteurs, l'intolérance serait liée vraisem-

blablement à l'insensibilité du foie à ce produit. Les carnivores seraient évidemment les plus sensibles.

L'intoxication se traduit par une dégénérescence hépatique, une augmentation du nombre des leucocytes, une diminution de celui des érythrocytes, un abaissement du taux d'hémoglobine.

Utilisation thérapeutique.

De ces propriétés physiologiques, il ressort un grand nombre d'applications thérapeutiques du stilbœstrol.

— Frigidité ou hyposexualisme.

— Avortements provoqués ou stérilisation post-coïtales.

— Affections chroniques des voies génitales.

— Accouchements prolongés, mort et rétention de l'œuf.

— Suppression de la sécrétion lactée, à forte dose.

— Action lactigène à faible dose.

— En applications locales dans le traitement de l'aplasie mammaire.

— Castration biologique du coq par implantation de tablettes.

MECANISME PHYSIOLOGIQUE DU DESENGRENEMENT PLACENTAIRE

Dans l'étude des propriétés physiologiques du stilbœstrol, nous devons constater que la plupart du temps nous ne pouvons formuler que des hypothèses. Dans le mécanisme physiologique du désengrènement placentaire, les théories sont encore nombreuses, plus ou moins séduisantes, mais aucune ne nous satisfait entièrement.

Wilson ne donne pas de conclusions, il parle « d'une force de vie », qui produit un engrènement solide des tissus vivants, tandis que sur les animaux abattus on trouve fréquemment les enveloppes fœtales détachées sans que les liquides fœtaux aient été éliminés ou qu'il y ait des contractions utérines. Après l'accouchement, les enveloppes fœtales meurent et s'éliminent naturellement dans les heures qui suivent.

Chapron a expliqué le phénomène par l'hyperémie des villosités choriales, la réplétion des vaisseaux sanguins augmentant leur volume et les maintenant dans les cryptes cotylédonaires. Cette théorie n'explique pas, à elle seule, la fixation placentaire puisque la délivrance ne suit pas immédiatement l'hémorragie du cordon et ne s'effectue que plusieurs heures après l'accouchement.

Pour Davesne, la tension vasculaire due à l'onde san-

guine par le cœur du fœtus, provoquant la turgescence des villosités choriales, jouerait un rôle non moins important. Il n'explique pas pourqoi la non-délivrance ne suit pas immédiatement l'arrêt de la circulation fœtale dans les enveloppes.

On peut admettre en outre, que la turgescence des villosités choriales est causée par une « force de vie » définie par une élasticité du protoplasma des cellules vivantes du chorion. L'arrêt de la circulation sanguine entrainant la mort des enveloppes et partant, une résolution de l'élasticité protoplasmique des cellules provoquerait après un temps la disparition de la turgescence des villosités, la mort des cellules n'étant pas immédiate.

D'autres phénomènes seraient à envisager du côté maternel : les contractions des fibres musculaires lisses sous l'influence du système sympathico-endocrinien. Les phénomènes nerveux accompagnant et suivant l'accouchement entraînant des sécrétions endocriniennes, qui elles-mêmes, provoquent des contractions des fibres lisses. C'est ainsi que l'on assiste à l'involution utérine : contraction de l'utérus formant le globe utérin, contractions des cryptes cotylédonaires chassant les villosités choriales.

Certains auteurs ont signalé que l'allaitement maternel favorisait l'involution utérine. L'explication n'en saurait être donnée que par l'intervention du système sympathico-endocrinien.

ETIOLOGIE ET PATHOGENIE DE LA NON-DELIVRANCE

Pour augmenter la complexité de leurs traitements. l'étiologie et la pathogénie de la non-délivrance sont encore imparfaitement connues.

Nombreux sont les auteurs qui ont assigné à la délivrance normale un délai variant entre trois et douze heures après le part ; ce délai dépassé, le processus devient pathologique.

Les principales causes de la non-délivrance sont les suivantes :

I. Obstacle au décollement.

a) *Anomalies de l'involution utérine*, accidents fréquents lors de dilatation de la lumière utérine, amenant une fatigue du myomètre. On comprend après l'étude des propriétés physiologiques du stilbœstrol, son utilité pour renforcer le tonus de la musculeuse utérine.

b) *Anomalies de la contraction utérine.* Lorsque les contractions sont violentes, on obtient le fœtus entouré de ses enveloppes (avortement, part prématuré).

Cette cause de non-délivrance est fréquente chez les femelles âgées ou mal nourries. Dans un cas semblable,

instituer une thérapeutique œstrogénique constitue un traitement étiologiqe.

c) *Adhérences utéro-choriales inflammatoires pendant la gestation ou au moment de l'accouchement.* Ce sont là les causes les plus fréquentes de non-délivrance. Les germes présents sont nombreux, brucella, streptocoques, staphylocoques.

S'il y a seulement inflammation des villosités, elles sont œdémentiées, mais se désengrènent rapidement.

S'il y a organisation, on note la formation de liens qui unissent alors le chorion à l'utérus.

Ces adhérences seront plus ou moins nombreuses, plus ou moins étendues, d'où le traitement de la non-délivrance plus ou moins difficile.

II. Obstacle a l'expulsion.

a) Brides cervicales et vaginales nécessitant une intervention manuelle.

b) Obturation précoce de la lumière utérine que peut éviter le stilbœstrol.

La non-délivrance chez la vache doit être considérée dans la plupart des cas, non pas comme une maladie. mais comme la conséquence de l'une des manifestations cliniques de l'état inflammatoire des ondes placentaires existant déjà longtemps avant la parturition (Moore).

Les germes des avortements, brucellas, vobrio-fœtus, streptocoques, joueraient dans la formation des lésions, un rôle de premier plan, suivant l'importance et l'étendue de celles-ci. On assisterait tantôt à l'évolution d'une ges-

tation normale, tantôt à un avortement, tantôt à la rétention totale ou partielle des enveloppes.

Parfois, la placentation est insuffisante pour permettre l'édification du fœtus (destruction des cotylédons au cours d'une précédente parturition, faible vascularisation, matériaux nutritifs peu abondants).

Il s'établit une sorte de compensation, grâce au développement entre les houppes placentaires d'un néo-placenta qui peut s'étendre sur de larges surfaces avec adhérences solides entre l'endomètre et le chorion.

Ces adhérences constituent une cause supplémentaire de rétention (Moore).

On comprend que l'action du stilbœstrol ne peut être suffisante dans des cas semblables.

Enfin, d'après les publications les plus récentes, la non-délivrance serait d'autant plus fréquente que les vaches sont fécondées plus rapidement après la mise-bas. Au moment du premier œstrus qui suit le part, il n'est pas rare de constater l'existence d'une endométrite avec important écoulement vulvaire.

EXPERIMENTATION ANTERIEURE

A. *Résultats peu encourageants.* — En 1941, Anderson et Bugg, rapportent que deux vaches qui nécessitèrent assistance lors de la parturition, reçurent chacune vingt milligrammes de stilbœstrol en prévision de la rétention des enveloppes fœtales; celà n'eut aucun effet sur le rejet des placentas qu'il fallut enlever à la main.

En 1944, W.-C. Glenney, signale que le stilbœstrol administré par voie buccale ou par injection sous-cutanée a peu ou pas de résultats effectifs en provoquant des contractions de l'utérus et la séparation des enveloppes fœtales.

Il expérimente sur 13 cas. Si dans 8 cas, il fait seulement une injection de trente milligrammes de stilbœstrol, dans 5 cas, il a recours à une deuxième injection. La première est faite trois ou quatre jours après le vélage; la deuxième à un intervalle plus éloigné de trois ou quatre jours; malgré ces deux interventions, la thérapeutique reste inefficace.

En 1946, G.-A. Moore étudie à son tour les effets du stilbœstrol dans la non-délivrance et rapporte son expérimentation sur quarante trois cas traités à l'aide de doses variant de trente à quatre vingt milligrammes répartis de une à quatre injections intra-musculaires. C'est seulement

chez huit animaux que l'administration du produit fut suivie du départ spontané du placenta, dans une limite de temps variant de vingt-quatre à quatre-vingt-seize heures après l'injection. Chez quatre de ces animaux, la valeur du résultat obtenu restait cependant assez douteuse, puisqu'il n'avait pas été fait auparavant d'exploration utérine, et l'auteur fait très justement remarquer que les rapports concernant l'usage avec succès du stilbœstrol sont souvent basés sur le traitement de vaches qui n'avaient pas été soumises à un examen utérin avant médication et chez qui l'évacuation du placenta aurait probablement eut lieu sans cela.

En 1949, l'auteur essaie de donner l'explication de ces échecs.

Au moment de la parturition le taux de la folliculine est déjà très élevé. Or, c'est elle qui sensibilise l'utérus vis à vis de l'hormone ocytocique post-hypophysaire et il serait pour lui douteux que l'addition de quelques milligrammes de stilbœstrol puisse entraîner des modifications importantes.

Dans sa dernière communication, MOORE reconnaît cependant que les œstrogènes peuvent rendre de plus grands services après la délivrance, évitant la fermeture prématurée du col utérin, la rétention des exsudats au niveau des cornes et la formation d'un pyomètre.

B. *Résultats encourageants.* — En 1942, un auteur anglais rapporte qu'après une seule injection de vingt-cinq milligrammes de stilbœstrol, on obtient dans trois cas l'expulsion des membranes fœtales et l'involution de l'utérus.

En 1947, c'est à dire un an après la publication de Moore, Chesney donne au contraire une statistique meilleure en régularité de valeur, portant sur l'observation de cinq années.

Lorsque le placenta n'est pas évacué au bout de trente-six heures, il pratique une injection intra-musculaire de dipropionate de stilbœstrol, aux doses de dix à vingt milligrammes suivant la taille du sujet. Soixante pour cent des deux cents vaches traitées, expulsèrent le placenta dans un laps de douze à trente-six heures, et toujours sans infection utérine.

Si le traitement est décidé plus de quatre-vingt-seize heures après l'accouchement, le placenta peut être encore expulsé ou bien retenu. Une deuxième injection de stilbœstrol trois jours après la précédente donne le résultat cherché. Les enveloppes ont un meilleur aspect qu'après la délivrance manuelle: elles sont infiltrées par une sérosité de bonne nature et ne répandent pas d'odeur de putréfaction.

Dans un petit nombre de cas où le placenta n'est pas expulsé après traitement, il peut être retrouvé sur le plancher du vagin détaché de la muqueuse utérine. L'auteur signale 10 % d'insuccès.

Chesney émet l'opinion que si le produit n'est pas spécifique, du moins, est-il très approprié. Dans les rétentions placentaires, il diminue considérablement les risques de pyomètres consécutifs.

En 1949, Adanson prétend obtenir des succès après l'administration de vingt ou trente milligrammes de stil-

bœstrol par voie intra-musculaire et il complète le traitement avec des capsules de quinze à trente grammes de sulfanilamide ou sulfapyridine *per os*. Il reconnaît pourtant quelques échecs nécessitant le neuvième jour. une intervention manuelle.

EXPERIMENTATION PERSONNELLE

Nous avons choisi volontairement, après examen utérin, des rétentions placentaires dont les cotylédons présentaient des adhérences anormalement puissantes par leur étendue et leur solidité. Nous avons systématiquement écarté toutes celles qui ne demandaient pour traitement que de petits moyens, accrochement d'un cotylédon, délivrance retardée, délivrance peu adhérente, brides vaginales.

***

Observation N° I.

M. C..., Chateau-Chervix (Haute-Vienne).

Vache limousine 14 ans, maigre, élevée par son propriétaire, gestation toujours régulière; pas de maladie de l'élevage dans l'exploitation. Onze jours avant son terme, alors que les signes extérieurs du part n'étaient pas encore apparents, la vache accouche d'un fœtus mort-né comme le prouve l'autopsie. Quarante-huit heures après, un examen utérin nous permet de constater que le placenta est très adhérent; le désengrènement cotylédonaire est très difficile.

Nous pratiquons une injection de quarante milligrammes de stilbœstrol. Trente-six heures après, la délivrance

ne s'est pas encore produite; le désengrènement placentaire est plus facile; nous pratiquons une deuxième injection de trente milligrammes de stilbœstrol. Quarante-huit heures après, nous devons pratiquer la délivrance manuelle. Les cotylédons n'ont pas rompu complètement leur adhérence; nous devons les désengréner l'un après l'autre; cette opération très facile nous permet une intervention rapide. On retire un placenta imprégné de sérosités de très bel aspect n'ayant subi aucune putréfaction et ne dégageant aucune mauvaise odeur.

***

Observation N° 2.

M. L..., à X.

Vache limousine, trois ans, très bon état, aucun avortement jusque là dans l'étable, pleine de cinq mois et demi présente le 21 janvier les symptômes de l'avortement. Le propriétaire inquiet, appelle le vétérinaire qui retire le fœtus mort depuis quarante-huit heures environ. Il a une taille normale. La cause de l'avortement est inconnue. Les enveloppes fœtales sont très adhérentes. Il est procédé immédiatement à une injection de cinquante milligrammes de stilbœstrol. Quarante-huit heures après devant l'insuccès de la thérapeutique, il faut pratiquer une délivrance manuelle. Les cotylédons sont extrêmement petits, mais se désengrènent facilement; le placenta est retiré en totalité; il a un aspect vivant, rosé, humide.

Observation N° 3.

M. G..., à M.

Vache normande, 7 ans. Gestation normale, accouchement laborieux qui donne des jumeaux viables et parfaitement constitués. Aucune intervention du vétérinaire pour l'accouchement, cependant pénible. Trente heures après la fin de l'accouchement, la délivrance ne s'étant pas encore opérée nous injectons cinquante milligrammes de stilbœstrol, après exploration utérine, qui nous a révélé un placenta encore trop adhérent pour être éliminé dans les vingt-quatre heures. Le lendemain, vingt-quatre après, le placenta tombe absolument seul, sans aucune pression ou traction du propriétaire. Il semble que le stilbœstrol à lui seul ayant renforcé les contractions d'un muscle utérin fatigué déclanche la délivrance.

***

Observation N° 4.

M. C..., à G.

Vache limousine, trois ans et demi, avortement 7 mois, avorton mort-né; vache sans passé pathologique. Quarante-huit heures après l'accouchement, une partie du placenta (cinquante centimètres environ) apparaît et dépasse la commissure vulvaire, ceci depuis les premières heures qui ont suivi l'accouchement; aucun progrès n'a été noté depuis par le propriétaire. Première injection : cinquante milligrammes de stilbœstrol après examen utérin qui révéla une matrice petite mais de gros cotylédons avec placenta très adhérent. Le lendemain, progrès nota-

bles. Une partie plus volumineuse du placenta dépasse la commissure vulvaire, quelques cotylédons se sont détachés. Nous pratiquons une deuxième injection de trente milligrammes de stilbœstrol. Le lendemain, trente heures environ après la deuxième injection, le placenta tombe seul. On ne le retrouve d'ailleurs pas, vraisemblablement mangé par la vache.

***

Observation N° 5.

M. M..., à Saint-M. (Haute-Vienne).

Vache laitière, cinq ans, accouchement prématuré huit mois et demi, veau vivant petit et maigre, tète bien. La mère a été introduite dans l'étable depuis quinze jours seulement. Quarante-huit heures après l'accouchement, première visite. Placenta dépassant à peine la commissure vulvaire; l'examen utérin le révèle très adhérent; les cotylédons sont petits mais très nombeux: injection de cinquante milligrammes de stilbœstrol; le lendemain, pas de progrès notables extérieurement; nous désengrénons cependant quelques cotylédons avec plus de facilité. Nous injectons quarante milligrammes de stilbœstrol. Quarante-huit heures après, nous devons procéder à l'extraction manuelle d'un placenta de bel aspect très vascularisé, facile à détacher. Il est imprégné de sérosités et ne dégage aucune odeur de putréfaction.

Observation N° 6.

M. D..., à la C. (Haute-Vienne).

Vache limousine, 4 ans, bon état. Toutes les gestations et parturitions précédentes s'effectuèrent sans accident. Accouchement normal le 2 janvier. Trente-deux heures plus tard, après un examen utérin (rien n'apparaissant par la fente vulvaire) qui nous révèle un col très peu ouvert dans lequel la main s'engage difficilement, l'utérus peu volumineux, contenant un placenta lipeux, mou, sans consistance, filant entre les mains, nous injectons cinquante milligrammes de stilbœstrol. Le lendemain, même dose. Vingt heures après, quelques lambeaux de placenta commencent à s'éliminer, la délivrance manuelle est impossible, l'examen utérin nous montre des membranes fœtales ressemblant à de minces pellicules gluantes. Une extraction manuelle serait fastidieuse et laborieuse; nous pratiquons vingt-quatre heures après une nouvelle injection de 30 milligrammes de stilbœstrol. Pendant douze jours, la vache éliminera des lambeaux sanguinolents de placenta, jamais de pus, et son état général ne sera pas altéré. Revue l'année suivante, cette vache a eu un accouchement et une délivrance normaux. Elle a été saillie et fécondée trois mois après sa première mise bas.

***

Observation N° 7.

M. G..., à Saint-H.-B. (Haute-Vienne).

Vache hollandaise, 7 ans, bon état général. Pour la troisième fois consécutive, non-délivrance nécessitant

l'intervention du vétérinaire. Première fois, un ocytocique produit le rejet du placenta. Deuxième fois, extraction manuelle. Troisième fois, examen utérin quarante-huit heures après l'accouchement. Utérus énorme par son volume. Notre bras est nettement trop court et n'atteint pas l'extrémité des cornes. Le placenta est très volumineux. Les enveloppes sont très épaisses; les cotylédons sont très larges et fortement engrénés; nous injectons cinquante milligramme de stilbœstrol. Vingt-quatre heures après, même dose. Le lendemain, devant l'insuccès de la thérapeutique, nous pratiquons la délivrance manuelle qui ne nécessite que peu d'efforts, le désengrènement s'opère par de très faibles pressions sur les cotylédons. Le placenta très volumineux a bon aspect et n'a aucune mauvaise odeur. Il est parfaitement hémorragique.

***

Observation N° 8.

M. A..., à M.-B.

Vache normande, 6 ans, bon état, accouchement à terme. Veau de très bonne constitution. Gestation précédente normale. Trente heures après l'accouchement. l'exploration utérine nous révèle un placenta très adhérent; il est impossible de désengréner le moindre cotylédon. Nous injectons cinquante milligrammes de stilbœstrol. Quarante-huit heures après, il faut faire une délivrance manuelle, mais elle s'opère facilement. De très légères pressions sur les houppes cotylédonaires, achèvent le désengrènement et on retire un placenta de bon espect fortement imprégné d'une sérosité de bonne nature.

Observation N° 9.

M. D..., à La P. (Haute-Vienne).

Vache limousine, 8 ans, bon état général. Accouchement huit mois et vingt jours. Veau chétif, suspiçion de brucellose dans l'étable. C'est la troisième qui accouche avant son terme. Ce doute sera confirmé par un examen positif du laboratoire (brucella abortus bovis). L'exploration utérine, quarante-huit heures après l'accouchement, nous révèle des cotylédons très épais se désengrénant assez facilement et qui permettent d'amener à l'extérieur une importante partie du placenta. Il a vilain aspect, semble déjà avoir subi une importante putréfaction. Nous injectons trente milligrammes de stilbœstrol. Le lendemain, trente milligrammes. Devant l'insuccès de la thérapeutique, nous en venons enfin à la délivrance manuelle et nous retirons sans difficulté un placenta qui n'a plus le mauvais aspect noté quarante-huit heures auparavant. Il est plus vivant, imprégné de sérosités, sans mauvaise odeur. Le désengrènement des cotylédons est facile.

***

Observation N° 10.

M. V..., à C. (Gironde).

Vache hollandaise, 7 ans, très bon état d'entretien. Gestations et accouchements normaux. Toutes les vaches de l'exploitation ont eu jusque là des mise-bas normales. Trente heures après l'accouchement, nous sommes appelés pour une non-délivrance. Effectivement, un lambeau de placenta, d'une trentaine de centimètres, dépasse la com-

missure vulvaire et pend à l'extérieur. L'examen utérin nous révèle que très peu de cotylédons de la partie postérieure sont désengrénés; les autres sont fortement adhérents et nécessitent des pressions prolongées de la main pour les désengréner. Dans l'état actuel des choses, le placenta étant normal, cette délivrance serait possible manuellement, mais elle serait laborieuse et pénible. On injecte donc cinquante milligrammes de stilbœstrol; même injection vingt-huit heures après. Cette fois, l'examen utérin nous révèle des cotylédons qui se désengrènent facilement. On retarde cependant la délivrance manuelle pour juger de l'efficacité de la thérapeutique, et doser l'intensité de son action. Le lendemain soir, trente-huit heures après la deuxième injection, le placenta n'est pas rejeté, mais son extraction, par contre, extrêmement facile, tendait à prouver l'action déterminante du stilbœstrol. On a l'impression qu'il y a eu macération du placenta; il est humide, a bel aspect, a diminué de volume, et ne répand pas la mauvaise odeur qu'a d'habitude un placenta ayant subi une aussi longue rétention.

***

Observation N° 11.

M. D..., à P.-D. (Haute-Vienne).

Vache limousine, 10 ans, très bon état d'entretien. Jusqu'à ce jour, gestations et suites normales. Depuis quatre mois, sur cinq vélages dans cette ferme, nous avons été appelés trois fois pour non-délivrance. Les accouchements ont lieu à terme et s'effectuent normalement. Les veaux sont robustes, et les placentas n'ont pas d'allure

pathologique. Les délivrances précédentes ayant une telle analogie, nous les croyons rattachées à une même cause, mais inconnue. Jusque là, on a pratiqué la délivrance manuelle deux jours environ après la mise bas. Ces délivrances se sont toujours révélées pénibles, les cotylédons se désengrènent mal. Nous injectons quarante heures après l'accouchement trente milligrammes de stilbœstrol; quarante-huit heures après, nous renouvelons cette dose. Les résultats de la première injection ne sont pas nets et on ne note pas de changements sensibles. Le quatre février (trente heures environ après la deuxième injection) le placenta sur lequel le propriétaire a exercé une légère pression, vient lentement, et tombe en entier derrière la vache. Venu quelques heures après, pour examiner les résultats de notre expérimentation, nous déployons le placenta; il est entier, de bel aspect, semble très vivant; une exploration manuelle utérine nous confirme que tout s'est déroulé normalement. Nous sommes surpris, cependant de noter un résultat favorable aussi rapide après la deuxième injection alors que la veille, instruit par nos expérimentations précédentes, tout nous conduisait à penser que l'intervention manuelle serait indispensable.

***

Observation N° 12.

M. M..., à La C. (Haute-Vienne).

Vache bretonne, pie noire, nouvellement achetée et introduite parmi l'effectif; mise bas trois jours après son arrivée chez le nouveau propriétaire. Veau normal. La non-délivrance nécessite l'intervention du vétérinaire

trente-deux heures après la mise-bas. Nous sommes en présence d'un placenta très aminci, presque insaisissable. Une délivrance manuelle sérieuse est impossible. On injecte quarante milligrammes de stilbœstrol; nous répétons cette injection quarante-huit heures après. Le troisième jour, nous essayons encore une fois de faire une délivrance manuelle. Le placenta semble avoir augmenté de volume et nous arrivons à le saisir, à le désengréner avec assez de facilité. Il n'a cependant pas encore une épaisseur suffisante pour nous permettre de l'enlever en entier et nous sommes obligés de retirer de larges placards de délivre (dans ce cas, loin d'avoir provoqué une digestion du placenta, le stilbœstrol semble l'avoir « nourri », mais la délivrance manuelle fut par la suite largement facilitée). Au dire du propriétaire, la vache présenta le surlendemain des chaleurs qui durèrent quatre jours. Tout rentra dans l'ordre par la suite. Cette vache fut saillie et fécondée deux mois après. On nous a signalé cette année, un accouchement et une délivrance normaux.

***

Observation N° 13.

M. D..., Le B. (Gironde).

Vache hollandaise, 5 ans, très bon état d'entretien. Accouchements toujours normaux jusque là. Avortement à 7 mois. Origine indéterminée (examen de laboratoire, recherche brucella négative). Nous sommes appelés le lendemain pour non-délivrance. L'exploration manuelle nous indique que peu de cotylédons sont désengrénés. La délivrance manuelle serait cependant assez facile dès ce

stade. Nous injectons trente milligrammes de stilbœstrol. Quinze heures après chute du placenta entier et en très bon état. Vache saillie et fécondée aux premières chaleurs, 1 mois et demi après.

***

Observation N° 14.

M. B..., à La P. (Haute-Vienne).

Vache normande, 6 ans, bon état d'entretien. Non-délivrance l'année précédente après un accouchement normal. Il n'y a pas eu d'intervention manuelle. Au dire du propriétaire, la vache a seulement reçu deux piqûres (?). L'écoulement vulvaire a duré trois semaines; la vache n'a été fécondée que trois mois et demi après sa gestation. Elle avait entre temps, perdu une centaine de kilos.

L'examen utérin nous révèle un placenta « collé » au chorion. Non seulement les cotylédons sont engrénés, mais encore, il y a de très solides adhérences chorio-placentaires, reste sans doute, d'une métrite précédente.

Bien que l'accouchement ait eu lieu quarante-huit heures auparavant, la délivrance est impossible à réaliser manuellement. Le propriétaire nous laissant une totale liberté, nous injectons une première fois trente milligrammes de stilbœstrol. Quarante-huit heures après, la délivrance demeurant impossible, nouvelle injection de stilbœstrol (trente milligrammes). Le lendemain, commence à apparaître un écoulement vulvaire séro-sanguinolent. Nous injectons à nouveau trente milligrammes de stilbœstrol; l'élimination progressive du placenta durera

deux semaines; les déchets projetés iront s'épaississant et seront mélangés de membranes de cinq à dix centimètres carrés. La température de la vache maintenue en stabulation sera surveillée matin et soir : elle ne dépassera pas 39°5. L'état général restera excellent et nous ne noterons pas de perte de poids. Cette vache sera saillie et fécondée deux mois plus tard. Elle accouchera et délivrera normalement à la grande joie du propriétaire.

***

Observation N° 15.

M. G..., au Pont-du P. (Haute-Vienne).

Vache hollandaise, 8 ans, bon état d'entretien. L'année précédente, gestation normale, mais non-délivrance. Là encore, pas d'intervention manuelle. Le vétérinaire a pratiqué seulement une injection d'isovacuyl et introduit quelques capsules sufamidées. Le placenta s'est éliminé progressivement, mais la vache est atteinte d'une métrite et ne peut être saillie et fécondée que cinq mois après l'accouchement.

Deuxième accouchement normal et encore une fois non-délivrance. Trente heures après, l'exploration manuelle nous révèle un placenta très adhérent. On essaie de désengréner quelques cotylédons manœuvre très difficile. Nous sommes en présence d'une placentite généralisée. Nous injectons quarante milligrammes de stilbœstrol. Vingt-quatre heures après, pas de désengrènement cotylédonaire, aucun progrès sensible. Le lendemain, toujours pas d'amélioration. La température reste cependant normale et l'état général bon. Nous atten-

dons jusqu'au lendemain pour intervenir manuellement. L'intervention sera longue et difficile (une heure). Elle n'aura aucune conséquence facheuse pour la vache. Pendant huit jours, on notera un écoulement vulvaire de liquide louche, rougeâtre, mais deux mois et demi après, la vache était saillie et fécondée.

⁂

Notre expérimentation ne nous a jamais permis d'expliquer un fait paradoxal. Le stilbœstrol excite la motilité utérine (d'où son rôle favorable dans la non-délivrance), mais il congestionne la muqueuse, d'où son rôle défavorable (c'est en effet, une hyperémie qu'on recherche).

Pourtant, il est indéniable que le stilbœstrol par son action, favorise le désengrènement placentaire. Dans certaines non-délivrances, nous avons eu l'occasion de n'intervenir que cinq ou six jours après l'accouchement. Nous n'avons jamais noté de putréfaction placentaire. C'est cette putréfaction sur le vivant, que recherchent certains praticiens. Ils ont évidemment remarqué que, dans ces conditions, la délivrance manuelle était facilitée. Avec l'aide du stilbœstrol le travail est encore plus rapide.

Nous pensons que les enveloppes fœtales ne sont pas putréfiées, parce que toute cette région est congestionnée. Il s'ensuit une hyperleucocytose qui diminuerait les proliférations microbiennes in utéro. Le stilbœstrol lui-même, possède des actions bastéricide et bactériostatique.

Dans une placentation normale chez la vache, nous savons qu'entre les villosités choriales et les cryptes cotylédonaires il n'y a qu'un engrènement. La non-déli-

vrance, le plus souvent, est causée par des adhérences utéro-choriales chroniques organisées. Le stilbœstrol amène la desquamation de la muqueuse, puis une prolifération cellulaire. Ces couches cellulaires néo-formées sont évidemment plus fragiles aux pressions et tractions digitales que les tissus scléreux. C'est ce qui expliquerait la facilité de l'intervention après une ou plusieurs injections de stilbœstrol.

CONCLUSION

Le stilbœstrol ne peut être considéré comme un traitement spécifique de la rétention placentaire chez la vache.

Dans la plupart des cas, les contractions utérines n'ont pas été suffisantes pour provoquer le désengrènement chorio-placentaire, puis le rejet des membranes fœtales.

Cependant, cette thérapeutique peut être utile aux vétérinaires. En effet, le stilbœstrol :

1° Empêche la putréfaction du placenta qui garde toujours un bel aspect et ne devient pas mal odorant.

2° Les adhérences sont rompues par de minimes pressions digitales.

3° Il évite une fermeture rapide du col et *nous n'avons jamais* noté de métrite après son emploi.

4° Il active la régression du corps jaune gravidique, ce qui a pour effet de faciliter les conceptions ultérieures et d'éviter ainsi de grosses pertes économiques.

Le stilbœstrol serait donc à retenir au moins dans tous les cas où les adhérences sont si importantes qu'elles empêchent même une délivrance manuelle. Une ou deux injections de cinquante milligrammes de stilbœstrol en

solution huileuse, à vingt-quatre ou quarante-huit heures d'intervalle, permettront l'intervention au bout de quarante-huit à quatre-vingt-seize heures.

A lui seul, le stilbœstrol ne constitue pas un traitement mais c'est un adjuvant précieux.

Il ne comporte en outre, aucune contre-indication, et malgré les très fortes doses employées parfois, nous n'avons pas noté un seul accident sérieux. Sa toxicité ne semble donc pas à redouter.

Vu : *Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire, rapporteur* :
BERTHELON.

Vu : *Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire* :
P. PONS.

Vu : *Le Président de la Thèse* :
GUILHEM.

Vu : *Le Doyen* :
BRUSTIER.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 25 novembre 1950.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

Albeaux, Fernet (M.). — Les hormones en thérapeutique. Paris, A. Legrand et J. Bertrand, 1945.

Anderson (L. G.) et Bugg (R. R.). — Observation on the use of stilbœstrol dipropionate. Vet. Rec., 1942, 54, 249.

Berthelon (M.) et Tournut (J.). — Echec du stilbœstrol dans un cas de rétention fœtale chez la chienne. (Extrait de la *Revue de Méd. Vét.*, Juin 1947).

Blaudin. — La frigidité de la vache. *Thèse de Doct. Vét.*, Paris, 1944.

Brownlee (*G.*). — The Physiological Basis for the use œstrogens in veterinary pratice. The clinical application of stilbœstrol dipropionate. *Vet. Rec.*, 1942, 54, 104, 105.

Campbell (N. R.), Dodds, Lawson (W.). — a) *Nature*, 1938, 141, 78 et 142, 211, 1121; b) *Lancet*, 1939, 237, 312; c) *Proc. Roy. Soc. B.*, 1940, 128, 253.

Charpentier (J.-C.). — La métrite aiguë chez la vache et son traitement par le diéthylstilbœstrol. *Thèse de Doct. Vét.*, Paris, 1949.

Chesney (R.). — Pyomètre et rétention placentaire chez la vache. Traitement par le stilbœstrol. *The Veterinary Journal*, 1947, 103, 233.

Cook (J. W.), Dodds (E. C.), Greenwood (A. W.). — *Proc. Roy. Soc. London D.*, 1934, 114, 286.

Cordiez (E.). — Les troubles de la fécondité. (*Annales Belges de Méd. Vét.*, 1939, 84, 289.

Doods (E. C.), Lawson (W.). — *Nature*, 1936, 137, 996., *Proc. Roy. London B.*, 1938, 125, 1 et 222.

Doods (E. C.). — Les propriétés des hormones sexuelles. Hermann, Paris, 1936, 5.

Doods (E. C.), Goldberg (L.), Lawson (W.), Robinson. — a) *Nature*, 1938 141, 247 et 142, 34; b) *Proc. Roy. Soc. London B.*, 1939, 127, 140.

Droulers (J.-M.). — Les applications du Diéthylstilbœstrol en Méd. Vét. *Thèse de Doct. Vét.*, Paris, 1946.

Faulkner (G. H.). — Action bactéricide des œstrogènes. Encyclopédie vétérinaire périodique.

Fitzimous (M. P.). — Gynecomastia in stilbœstrol workers. *Brit. J. Indsut. Med.*, 1235, 236 (Abst in *Bull. Hyg. Lond.*, 20, 209, copied verbation, Syned el collis.

Follet et Watson. — The use of stilbœstrol for retained placenta in the Cow Case. *Reports. S. M. M. A.*, 1943, 102. 116.

Freed (S. C.). — Le diéthyl-stilbœstrol en solution aqueuse. *The Journal of Endocrinology*, juin 1946, 6, 419.

GLENNEY (W. C.). — Stilbœstrol in dairy pratice. *N. Amer. Vet.*, 1944, 23, 91-96.

GOULD (G. N.). — The Physiological basis for the use of œstrogens in veterinary pratice of stilbœstrol in the fields. *Vet. Rec.*, 1942, 54, 104-105.

GRANT (G. A.). — *Nature*, 1939, 189, 155.

JABLOWSKI. — Rétention placentaire chez la vache. *Thèse de Doct. Vét.*, Paris, 1941.

KUITZ (R. M.). — *Helv. Chim. acta*, 1939, 22, 939.

KREITMAR, STECKMANN. — *Klin Wschr.*, 1939, 18, 156.

LOSER (A.). — *Klin Wschr.*, 1939, 18, 346 et 1195.

LESBOUYRIES (G.). — Reproduction des Mammifères Domestiques. — Sexualité.

LESBOUYRIES (G.) et BERTHELON (M.). — Hormonothérapie sexuelle chez les Carnivores. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire.*, 1937, 90, 127.

Action des hormones sexuelles femelles domestiques (*Rec. de Méd. Vét.*, 1938, 114, 240).

LIEGEOIS (F.). — Hormonothérapie hypophyso-génital. *Annales Belges de Méd. Vét.*, 1941, 85, 117 et 229.

MASER. — *Tier Rdsch*, 1939, 42.

MEURRE (J.). — Au sujet de la frigidité des femelles domestiques. *Annales Belges de Méd. Vét.*, 1943, 87, 5.

MOORE (G. A.). — Effects of Stilbœstrol in retained placenta. *J. Am. Vet. Ass.*, 1946, 108, 79, 83.

Moore (G. A.). — Effects of stilbœstrol on pyometra following retained fœtal membrans. *J. Am. Vet. Ass.*, 1946, 153, 156, 214.

Moricard (F.). — Hormonologie sexuelle humaine. Masson, Paris 1943.

Mulhbock (O.). — *Nature*, 1939, 143, 160.

Noble (R. L.). — *Lancet*, 1938, 235, 192.

Carkes (A.S.), Doods (E. C.), Noble (R.L.). — *Brit. Med.*, 1938, 2, 557.

Piel (J. H.). — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1938, 1230.

Robson (J. M.), Schonberg (A.). — *Nature*, 1937, 140, 196; *Nature*, 1942, 150, 22.

Serini (A.), Steinruck (K.). — *Naturwisse*, 1937, 25, 682.

Schokaert (J.). — Sur les corps œstrogènes synthétiques. *Annales Belges de Méd. Vét.*, 1941, 85, 284.

Stuart (K.). — The Physiological basis for the use of œstrogens in veterinary pratice tow cases of mummified fœtus treated with stilbœstrol. *Vet. Rec.*, 1942, 54, 106.

Uray (C.). — *Tierärztl Rdsch.*, 1940, 16.

Varangot. — Hormonothérapie gynécologique. Masson. Paris, 1942.

VATEL. — Castration chimique du coq par le stilbœstrol. *Thèse de Doct. Vét.*, Paris 1948.

WEIGHTON (C.). —Stilbœstrol diproprionate for the Removal of mummified fœtus. *Vet. J.*, 1949, 99, 125-126.

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS. 11

Le Diéthilstilbœstrol. Historique et composition chimique. 13

Propriétés physiologique. Utilisations thérapeutiques. 15

Mécanisme physiologique du désengrènement placentaire. 23

Etiologie et pathogénie de la non-délivrance. 25

Expérimentation antérieure : 29

a) Résultats peu encourageants. 29

b) Résultats encourageants. 30

Expérimentation personnelle. 33

CONCLUSION. 47